

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para oxicodona, las conclusiones científicas son las siguientes:

La tasa de notificación de casos relacionados con abusos en el EEE sigue siendo relativamente alta. Se considera que se necesitan más medidas de minimización de riesgos (MMR) para mejorar la concienciación y el reconocimiento sobre el riesgo del trastorno por uso de opiáceo (TUO).

En cuanto a las recomendaciones a los prescriptores (secciones 4.2 y 4.4 de la ficha técnica), en la práctica médica existe consenso sobre la necesidad de establecer objetivos de tratamiento y un plan de interrupción del tratamiento, así como de educar al paciente sobre el riesgo y los signos de TUO antes y durante el tratamiento (Hauser et al 2021, Dowell et al 2016). Se necesita una reevaluación periódica durante el tratamiento con opiáceos teniendo en cuenta los posibles cambios en el balance beneficio/riesgo (B/R) a lo largo del tiempo en el paciente. Para concienciar aún más a los pacientes y los cuidadores, el prospecto del paciente se ha actualizado con las señales de TUO basadas en los Criterios del DSM-5 para los trastornos por uso de sustancias ilícitas.

Además, dos amplios estudios observacionales en los EE. UU. (Edlund et al. 2014) y el Reino Unido (Bedson et al. 2019) mostraron que una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opiáceos se asoció a un mayor riesgo de desarrollar TUO. Los resultados del estudio se consideran robustos; después de un ajuste, los cocientes de probabilidades (CP) y los cocientes de riesgos instantáneos (CRI) notificados para el riesgo de desarrollar episodios de TUO son lo suficientemente altos, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % mucho más allá de 1.

En cuanto a la señal de leucoencefalopatía tóxica, en vista de los datos disponibles procedentes de la literatura, incluidos 7 casos de adultos publicados en la literatura con una relación temporal estrecha después de una sobredosis de oxicodona y/o una retirada positiva (Jones et al 2020; Middelbrooks et al 2016; Holyoak 2014; Koya et al 2014; Morales et al 2010; Ung et al 2021), el PRAC considera que la relación causal entre la oxicodona y la leucoencefalopatía tóxica como síntoma de sobredosis aguda es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen oxicodona debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para oxicodona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) oxicodona no se modifica con los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el marco de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen oxicodona y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.2

~~La necesidad de un tratamiento continuado debe evaluarse a intervalos regulares.~~

Forma de administración

...

Objetivos del tratamiento e interrupción

Antes de iniciar el tratamiento con {nombre del producto}, se debe acordar con el paciente una estrategia de tratamiento que incluya la duración y los objetivos del tratamiento, y un plan para el final del tratamiento, de acuerdo con las directrices de la terapia para control del dolor. Durante el tratamiento, debe haber contacto frecuente entre el médico y el paciente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, considerar la interrupción y ajustar la dosis si es necesario. Cuando un paciente ya no requiere terapia con oxiconona, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia y progresión de la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).

Duración del tratamiento:

~~La oxiconona no debe usarse más tiempo del necesario. Si es necesario un tratamiento a largo plazo debido al tipo y la gravedad de la enfermedad, se requiere un control cuidadoso y periódico para determinar si se debe continuar con el tratamiento y en qué medida.~~

Discontinuación del tratamiento:

~~Cuando un paciente ya no requiere terapia con oxiconona, puede ser recomendable disminuir la dosis gradualmente para prevenir los síntomas de abstinencia.~~

...

- Sección 4.4

~~Debe haber un contacto frecuente entre el médico y el paciente para que se puedan hacer ajustes de dosis. Se recomienda encarecidamente que el médico defina los resultados del tratamiento de acuerdo con las directrices de terapia para control del dolor. El médico y el paciente pueden entonces acordar interrumpir el tratamiento si no se cumplen estos objetivos.~~

Trastorno por uso de opioides (abuso y dependencia)

~~La administración repetida de opioides como la oxiconona puede dar lugar al desarrollo de tolerancia y dependencia física y/o psicológica. Es sabido que puede producirse adicción iatrogénica tras el uso terapéutico de opioides.~~

~~El uso repetido de [nombre del producto] puede causar un trastorno por uso de opioide (TUO). **Una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento con opioides pueden aumentar el riesgo de desarrollar TUO.** El abuso o mal uso intencional de [nombre del producto] puede provocar sobredosis y/o muerte. El riesgo de desarrollar TUO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (progenitores o hermanos) de trastornos por uso de sustancias ilícitas (incluido el trastorno por consumo de alcohol), en consumidores actuales de tabaco o en pacientes con antecedentes personales de otros trastornos de salud mental (p. ej. depresión mayor, ansiedad y trastornos de personalidad).~~

Antes de iniciar el tratamiento con {nombre del producto} y durante el tratamiento, se deben acordar con el paciente los objetivos del tratamiento y un plan de interrupción (ver sección 4.2). Antes y durante el tratamiento, el paciente también debe ser informado sobre los riesgos y los signos de TUO. Si se presentan estos signos, se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico.

Deberá realizarse un seguimiento de los pacientes para detectar signos de búsqueda compulsiva de drogas (p. ej., solicitudes demasiado precoces de reposición). Esto incluye la revisión de opioides y psicofármacos concomitantes (como las benzodiazepinas). En el caso de los pacientes con signos y síntomas de TUO, se debe considerar la posibilidad de consultar a un especialista en adicción.

- Sección 4.8

Se debe añadir la siguiente información en la subsección c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dependencia de drogas

El uso repetido de {nombre del producto} puede causar dependencia de drogas, incluso a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia de drogas puede variar según los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis y la duración del tratamiento con opioides (ver sección 4.4).

- Sección 4.9

Los signos y síntomas de sobredosis se deben añadir de la siguiente manera:

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica con sobredosis de oxicodona.

Prospecto

- Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a <tomar><usar> [nombre del producto]

Advertencias y precauciones

Tolerancia, dependencia y adicción

Este medicamento contiene oxicodona, que es un medicamento opioide. El uso repetido de analgésicos opioides puede hacer que el medicamento sea menos eficaz (usted se acostumbra a él, lo que se conoce como tolerancia). El uso repetido de [nombre del producto] también puede causar dependencia, abuso y adicción, que puede provocar una sobredosis que ponga en riesgo su vida. El riesgo de estos efectos adversos puede aumentar con una dosis más alta y una duración de uso más prolongada. Es importante que informe a su médico si piensa que puede haber desarrollado dependencia a [nombre del producto].

La dependencia o la adicción pueden hacerle sentir que ya no tiene el control de la cantidad de medicamento que necesita tomar o con qué frecuencia debe tomarlo. Es posible que sienta que necesita seguir tomando el medicamento, incluso cuando no ayuda a aliviar su dolor.

El riesgo de convertirse en dependiente o adicto varía de persona a persona. Puede tener un mayor riesgo de convertirse en dependiente o adicto a {nombre del producto}:

- si usted o algún miembro de su familia tiene antecedentes de abuso o dependencia del alcohol, de medicamentos de venta con receta o de sustancias ilícitas (“adicción”).

- si fuma.

- si alguna vez ha tenido problemas con su estado de ánimo (depresión, ansiedad o un trastorno de la personalidad) o ha recibido tratamiento de un psiquiatra para otras enfermedades mentales.

Si nota alguno de los siguientes signos mientras toma {nombre del producto}, podría ser un signo de que se ha convertido en dependiente o adicto.

– Necesita tomar el medicamento durante más tiempo del recomendado por su médico.

– Necesita tomar más dosis de la recomendada.

– Está usando el medicamento por razones distintas a las prescritas, por ejemplo, “para mantenerse en calma” o “ayudarle a dormir”.

– Ha realizado intentos repetidos y sin éxito de dejar o controlar el uso del medicamento.

– No se encuentra bien cuando deja de tomar el medicamento y se siente mejor una vez que toma de nuevo el medicamento (“síntomas de abstinencia”).

Si nota alguno de estos signos, hable con su médico para analizar el mejor tratamiento para usted, incluido cuándo es apropiado dejar de tomarlo y cómo hacerlo de forma segura (ver sección 3, Si interrumpe el tratamiento con {nombre del producto}).

- Sección 3. Cómo <tomar><usar> [nombre del producto]
<Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico <o farmacéutico>. En caso de duda, consulte de nuevo a su <médico><o>< farmacéutico>.

Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento, su médico hablará con usted sobre lo que puede esperar del uso de {nombre del producto}, cuándo y durante cuánto tiempo debe tomarlo, cuándo ponerse en contacto con su médico y cuándo debe dejar de tomarlo (ver también “Si interrumpe el tratamiento con {nombre del producto}”).

- Sección 3. Cómo <tomar><usar> [nombre del producto]
...
Si toma más [nombre del producto] del que debe o si alguien traga accidentalmente sus cápsulas
...
Una sobredosis puede resultar en:
...
– Un trastorno cerebral (conocido como leucoencefalopatía tóxica)
...

- Sección 5 del Prospecto. Conservación de [nombre del producto]

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. Conserve este medicamento en un lugar seguro y cerrado, donde otras personas no puedan acceder a él. Puede causar daños graves y ser mortal para las personas cuando no se les ha recetado.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	4 de enero de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	23 de febrero de 2023